

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1918

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Lucien-Ernest-Julien GIRARD

(Né à Paris, le 15 mars 1886)

Interne des Hôpitaux de Paris

LA RÉACTION DE DÉVIATION

du complément de Bordet et Gengou

DANS LA VARICELLE

RÉACTIONS D'INFECTION. — SPÉCIFICITÉ DE LA VARICELLE

Président: M. CHAUFFARD, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI^e)

1918

53

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1918

THÈSE

N^o

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Lucien-Ernest-Julien GIRARD

(Né à Paris, le 15 mars 1886)

Interne des Hôpitaux de Paris

LA RÉACTION DE DÉVIATION

du complément de Bordet et Gengou

DANS LA VARICELLE



RÉACTIONS D'INFECTION. — SPÉCIFICITÉ DE LA VARICELLE



Président : M. CHAUFFARD, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI^e)

1918

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN: M. ROGER

ASSESEUR: G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie topographique	AUGUSTE BROCA
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	N.
Pathologie chirurgicale	TEISSIER
Anatomie pathologique	LEJARS
Histologie	LETULLE
Opérations et appareils	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	N.
Thérapeutique	POUCHET
Hygiène	N.
Médecine légale	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	HUTINEL
Maladies des enfants	N.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PIERRE MARIE
Clinique des maladies du système nerveux	DELBET
Clinique chirurgicale	QUENU
	N.
Clinique ophtalmologique	HARTMANN
Clinique des maladies des voies urinaires	DE LAPERSONNE
	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN
Hygiène et Clinique de la première enfance	MARFAN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
BRUMPT	LABBE (H.)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUFFARD

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Membre de l'Académie de Médecine.
Officier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. J. TEISSIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MÉRY

Hommage de profonde reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAUCLAIRE }
M. LE DOCTEUR LAUNAY } 1908-1909
M. LE DOCTEUR BOURCY (*in memoriam*), 1909-1910

Internat provisoire

MM. LES D^{rs} SOULIGOUX, DE MASSARY, LESNÉ
(1910-1911)

Internat

M. LE DOCTEUR DEMOULIN }
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAUCLAIRE } 1911-1912
M. LE PROFESSEUR CHAUFFARD }
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MACAIGNE (1912-1913)
M. LE PROFESSEUR TEISSIER (1913-1914)
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MÉRY (1914)

A MM. LES DOCTEURS LARDENNOIS, MATHIEU,
CLOVIS VINCENT

INTRODUCTION

« Le dédain que l'on peut avoir pour la varicelle, « a dit Cadet de Gassicourt, à coup sûr est justifié, « si l'on considère l'extrême bénignité de cette affection, qui mérite à peine le nom de maladie ; il ne « l'est pas, si on envisage une autre face de la question : la place que la varicelle doit occuper dans le « cadre nosologique ».

Je n'ai pas l'intention de reprendre ici la querelle, qui divisa jusqu'au milieu du xix^e siècle les médecins, sur la question de savoir si la varicelle procédait de la variole et de la vaccine — opinion des unicistes —, ou si elle était une maladie spécifiquement indépendante — thèse soutenue par les dualistes. On comprend tout l'intérêt de la discussion si l'on songe que la varicelle, évoluant chez des gens variolisés ou vaccinés, pouvait faire naître des doutes sur l'efficacité de la variolisation, puis de la vaccination jennérienne, qui lui fut substituée ; lors de l'épidémie de varicelle, qui régna dans la ville de Millau (Aveyron) en 1817, Pougenq avait pu répandre le bruit que la vaccine ne protégeait pas contre la variole.

Maintenant, un fait est acquis : la varicelle est une

maladie épidémique, indépendante de la variole et de la vaccine, et qui ne transmet que la varicelle. Mais cette affirmation soutenue par les dualistes, qui l'emportèrent enfin dans la discussion, ne repose que sur des faits d'observation clinique.

Heberden en 1767, Dezoteux et Valentin en 1799, puis Pinel et Bricheteau, Guersant et Blache, Grissolle et enfin Trousseau apportent successivement leurs arguments.

Bien que leurs observations aient la valeur de véritables expériences, la preuve absolue et certaine manque, et l'on conçoit que dans l'ignorance où nous sommes du germe qui cause la varicelle, il soit difficile de la produire.

Pourtant, si l'on se sert des réactions biologiques, comme la réaction de déviation du complément de Bordet et Gengou, on a des chances d'approcher la vérité. Ces réactions, si elles n'ont pas toujours d'une façon absolue la valeur spécifique du germe infectieux, permettent néanmoins de serrer de plus près le problème de la spécificité de la varicelle.

En 1913, Gastinel étudiait les réactions d'infection et d'immunité dans la vaccine et la variole, à l'hôpital Claude-Bernard, dans le service et le laboratoire de M. le professeur Pierre Teissier.

Sous la direction du même maître, et suivant ses conseils, je me proposais d'étudier dans la varicelle les mêmes réactions, quand les événements m'ont empêché d'achever mon travail.

Que l'on m'excuse de présenter un mémoire incom-

plet, dans lequel ne sont exposées que les réactions d'infection qui se produisent dans la varicelle : c'est-à-dire la réaction de Bordet-Gengou ; mais ce sujet forme à lui seul un tout : les résultats de mes expériences datent de 1913-1914 ; depuis, en 1916, Dold à Shanghai et Kolmer à Baltimore sont arrivés à des conclusions semblables.

Quant aux réactions d'immunité, et à la question de l'inoculation de la varicelle, qui en est la préface, elles pourront faire l'objet d'une étude ultérieure.

La première partie de ce travail est consacrée à la technique de la réaction de déviation, et aux expériences de contrôle, qui permettent d'en déterminer la spécificité.

Dans la deuxième partie, nous étudions les rapports de la réaction de déviation avec l'infection varicellique, c'est-à-dire avec la fièvre, les réactions sanguines et l'éruption.

Enfin, dans une troisième partie, nous affirmerons la spécificité de la varicelle, en prouvant par des observations d'ordre clinique et biologique qu'elle est différente de la variole, de la vaccine et de la clavelée, apportant ainsi à cette question de nosologie des arguments convaincants en faveur de l'opinion dualiste, et justifiant peut-être cette devise, qu'en 1759, Hatté mit en tête d'un ouvrage sur la vérolette : *Natura tota est in minimis*.

LA RÉACTION DE DÉVIATION

du complément de Bordet et Gengou

DANS LA VARICELLE

RÉACTIONS D'INFECTION. — SPÉCIFICITÉ DE LA VARICELLE

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Principe de la réaction de déviation du Complément.

Avant de décrire la technique de la réaction de déviation du complément que nous avons employée dans la varicelle, nous résumerons simplement le principe, sur lequel repose cette réaction, sans entrer dans le détail historique ou bibliographique, nous contentant d'exposer seulement les notions acquises, à la suite des travaux de Bordet et Gengou, d'Erlich et de Morgenroth.

Quand un germe infectieux, comme celui de la varicelle, s'attaque à un organisme sain, s'il est suffisamment virulent, ou en quantité appréciable, il

détermine de la part de l'organisme une réaction de défense.

Celle-ci se manifeste par l'apparition dans les humeurs du malade, et notamment dans le sérum sanguin d'une *propriété* (1) que l'on appelle *anticorps* et qui s'oppose à l'action du germe infectieux ou *antigène*.

Le fait fut mis en lumière, sans être complètement expliqué, par Pfeiffer en 1894, en une expérience demeurée classique : le vibrion cholérique (antigène) injecté dans le péritoine d'un cobaye, dont le sérum (anticorps) était immunisant contre le choléra, était agglutiné, devenait granuleux et se dissolvait.

Bordet et Gengou (1898-1901), puis Erlich et Morgenroth ont montré par quel mécanisme des phénomènes analogues se réalisaient.

Le sérum possède en effet deux propriétés :

L'une, thermostable, qui résiste à un chauffage de 55 degrés, sensibilise l'antigène ; on l'appelle sensibilisatrice (Bordet) ou ambocepteur (Erlich), elle est spécifique et ne s'attaque qu'à l'antigène, qui en provoque la formation ; l'autre, thermolabile, qui disparaît, quand on chauffe le sérum à 55 degrés, c'est le complément (Erlich) ou alexine (Büchner).

L'expérience, telle que la reproduisit Pfeiffer, et

1. On n'a pas isolé les anticorps dans le sérum, même à l'état de corps chimiquement mal définis. On ne peut que constater indirectement leur présence, par les propriétés acquises par le sérum.

qui nous servira d'exemple, s'explique donc de la manière suivante :

L'antigène (vibrion cholérique) est d'abord agglutiné, puis sensibilisé par le sérum du cobaye immunisé, le complément intervient alors, pour effectuer la bactériolyse.

Si, dans une expérience *in vitro* le sérum avait été chauffé à 55 degrés, c'est-à-dire inactivé ou privé de son complément, la bactériolyse n'aurait pas eu lieu. En ajoutant alors du sérum frais, c'est-à dire du complément, la bactériolyse s'effectue.

Cette action lytique est très générale : il s'agit de *bactériolyse*, quand l'antigène est formé par des bactéries ou microbes. Il s'agit d'*hémolyse*, quand l'antigène est formé par des globules rouges, et qu'on lui oppose un sérum contenant une sensibilisatrice pour ces mêmes globules rouges.

Dans l'expérience de Pfeiffer, on met en évidence par un simple examen microscopique l'agglutination de l'antigène ; mais la sensibilisation de celui-ci est plus difficile à apercevoir. Bordet et Gengou, par la réaction de déviation du complément ont résolu ce problème, et ils ont montré la spécificité de la sensibilisatrice.

Prenons toujours pour exemple le phénomène de Pfeiffer : dans un premier temps, ils mettent en présence, dans des tubes, en proportions convenables, les éléments d'un système bactériolytique : *un antigène* (vibrion cholérique) ; *une sensibilisatrice* (sérum de cobaye immunisé contre le choléra, inactivé par

chauffage à 55 degrés, c'est-à-dire privé de son complément); *du complément* (sérum de cobaye neuf). Après un séjour à l'étuve, dans un deuxième temps ils ajoutent au système bactériolytique un système hémolytique, qui agit ici comme réactif colorant par l'hémoglobine, et qui est formé des mêmes éléments que le système bactériolytique. Ce système hémolytique comprend en effet en pratique des globules rouges de mouton, *antigène*, et du sérum de lapin, chauffé à 55 degrés privé de complément, qui contient une *sensibilisatrice* pour les globules rouges de mouton (sérum préparé par des injections de globules de mouton au lapin). On n'ajoute pas de complément au système hémolytique.

Deux faits peuvent se produire :

1° Il n'y a aucune hémolyse : le complément a été absorbé par le système bactériolytique, car le sérum contenait une sensibilisatrice spécifique pour l'antigène, et, le système hémolytique ne trouvant plus de complément, l'hémolyse ne se produit pas.

On dit que la réaction est *positive*, que le sérum du cobaye contient une sensibilisatrice anticholérique.

2° Il y a hémolyse : le complément reste libre dans le système bactériolytique ; le système hémolytique trouvant du complément, l'hémolyse se produit. La réaction est *négative*, le sérum du cobaye ne contient pas de sensibilisatrice anticholérique.

Quand la réaction est positive, le complément est dévié vers le système bactériolytique ; quand elle est négative, vers le système hémolytique.

On conçoit que l'on puisse étendre à toutes les maladies la réaction de Bordet et Gengou de déviation du complément, en prenant comme antigène le germe infectieux de la maladie en cause, dont on veut rechercher les anticorps sensibilisants dans le sang du malade.

C'est ainsi que dans la varicelle, en prenant pour antigène les croûtes de varicelle, nous avons recherché, à l'aide de la réaction de déviation du complément, *la sensibilisatrice spécifique* vis-à-vis de ces croûtes, contenue dans le sérum des malades atteints de varicelle.

C'est la technique et les résultats de ces expériences que je vais maintenant exposer.

CHAPITRE II

Technique de la réaction de déviation dans la varicelle du complément

Avant d'exposer la technique proprement dite, examinons successivement les éléments nécessaires à la réaction.

L'antigène. — Les croûtes de varicelle ont servi d'antigène, dans l'ignorance où nous sommes du germe infectieux de la varicelle. Car tout porte à croire que celui-ci est contenu dans la lymphe des vésicules, et par suite dans les croûtes, formées par les vésicules desséchées.

Si certains faits, comme les tentatives infructueuses d'inoculation de la varicelle à l'homme ou aux animaux, peuvent faire croire le contraire, d'autres permettent de penser que la lymphe varicellique est virulifère, et par suite que la croûte contient certainement le virus de la varicelle mort ou atténué, mais possédant, au point de vue de la réaction de déviation du complément, les propriétés fondamentales

d'un antigène. Steiner (1), d'Heilly et Thoinot (2), Smallprice (3), ont, en partant de la lymphe des vésicules, « varicellisé » des enfants avec succès, et plus récemment, Kling (4), dans la clinique du professeur Medin à Stockholm, a obtenu chez des enfants des vésicules de varicelle au point d'inoculation.

La lymphe des vésicules aurait pu faire un excellent antigène; mais sa récolte est difficile et peu abondante, et, d'autre part, Kolmer (5) a montré, depuis nos recherches, que l'antigène-lymphe était moins actif que l'antigène-croûtes.

La pratique du vésicatoire, créant un point d'appel à l'éruption varicellique, est médiocre, car il faut opérer au moment d'une poussée éruptive, fait assez aléatoire.

Dans un cas de varicelle confluente, nous avons pu, à l'aide d'une petite curette, gratter le contenu des vésicules, et le recueillir dans un verre de montre. Cette pulpe a fait un excellent antigène.

Mais, en pratique, nous avons recueilli les croûtes des varicelleux de l'hôpital Claude-Bernard pendant l'année 1913-1914.

Cette récolte est rendue difficile chez un enfant, qui ne peut pas lui-même ramasser les croûtes, et

1. Steiner, *Wiener med. Woch.*, 1875, XXV, 305-308.

2. D'Heilly et Thoinot. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 23 oct. 1885.

3. Smallprice, *Brit. med. journal*, 1909.

4. Kling, *In Bull. Soc. de Biologie*, n° 29, 18 oct. 1913, p. 264 et *Berlin. Klin. Woch.*, 1915, n° 1.

5. Kolmer, *Journal of Immunology*, Baltimore 1916, n° 1.

chez la plupart des varicelleux, qui *fournissent très peu de croûtes*.

Une varicelle confluyente donne environ de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 de croûtes, et il nous en fallait de 1 à 2 grammes pour faire nos réactions.

Après la récolte, on procédait au triage, qui consistait à écarter tous les détrituts ramassés par mégarde, et les croûtes trop infectées secondairement, et à ne garder que les croûtes brunâtres, hémorragiques, entourées d'une mince collerette d'épiderme desquamé.

Pour faire l'antigène, nous prenons 1 gramme de croûtes pilées et finement pulvérisées au mortier, que nous jetons dans 10 centimètres cubes d'eau salée à 7 0/00. Cette dilution, fortement agitée, est mise pendant deux à trois heures à l'étuve à 37 degrés. Au bout de ce temps, au-dessus d'un dépôt grisâtre, formé par les croûtes pilées, il surnage 7 à 8 centimètres cubes d'un liquide trouble et opalescent, que l'on ne centrifuge pas, et qui sert d'antigène.

Les Anticorps. — Les sérums, contenant les anticorps à rechercher, sont prélevés chez l'enfant à l'aide de ventouses scarifiées sur les reins, et chez l'adulte par ponction veineuse au pli du coude. On les conserve, même pendant plusieurs semaines, dans des tubes stériles, à la glacière, avec une goutte d'essence de moutarde sur la partie interne du bou-

chon. Ils sont inactivés, avant l'usage, à 56 degrés pendant une heure.

Le Complément. — Nous avons utilisé le sérum de cobaye frais, prélevé quelques heures avant de faire les expériences. Nous nous sommes toujours servi de ce sérum frais, dont nous avons dosé l'activité suivant la technique ordinaire. Il faut se rappeler qu'un sérum vieilli devient plus actif; il faut alors en redoser l'activité et le diluer avant de s'en servir.

Le système hémolytique. — Comme sensibilisatrice, nous nous servons d'un sérum de lapin anti-mouton, chauffé à 55 degrés. Les globules sont des globules de mouton déplasmatisés et lavés trois à quatre fois dans l'eau salée à 7 0/00.

Pour faire la réaction, nous avons employé des doses croissantes d'antigène, mesurées exactement avec la pipette de Levaditi: 0 cmc. 2; 0,4; 0,6 et 0,8.

La quantité de sérum de malade, chauffé à 55 degrés reste la même: 0 cmc. 3 à 0,5 dans chaque tube.

Le complément ou alexine, dosé antérieurement, est employé à la dose de 0 cmc. 1.

La sensibilisatrice ou sérum de lapin hémolytique, chauffé à 55 degrés, était utilisée à la dose de 0 cmc 2 d'une dilution au 1/10.

Les globules rouges de mouton, lavés, sont dilués au 1/20 et mis dans chaque tube à raison de 1 centimètre cube par tube.

Si bien que nous avons la série de tubes suivante :

Tubes.....	1	2	3	4	5	6
Eau salée à 7 0/00.....	1,1	1	0,9	0,8	1,4	1,5
Antigène.....	0,3	0,4	0,5	0,6	0	0
Sérum de malade inactivé.	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Complément.....	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0

(Grâce à l'eau salée, chaque tube contient le même volume de liquide)..

Les tubes 1, 2, 3, 4 renferment les éléments de la réaction avec des doses croissantes d'antigène.

Les tubes 5 et 6 sont des tubes témoins ; le cinquième doit nous montrer que le sérum du malade, à la dose employée, ne dévie pas à lui seul le complément ; le sixième, que le sérum du malade a été bien inactivé.

Dans une deuxième série de tubes, dite série témoin, nous recherchons si l'antigène ne dévie pas à lui seul le complément (tubes de 7 à 10) : Le tube 11 nous indique comment fonctionne le système hémolytique, et le tube 12 nous montre si la sensibilisatrice de lapin a été bien inactivée,

Tubes.....	7	8	9	10	11	12
Eau salée à 7 0/00.....	1,4	1,3	1,2	1,1	1,7	1,8
Antigène.....	0,3	0,4	0,5	0,6	0	0
Complément.....	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0

Après un séjour de deux heures à l'étuve à 37 degrés, on ajoute la sensibilisatrice de lapin et les globules rouges de mouton, dans chaque tube.

Au bout d'une demi-heure, après un nouveau séjour à l'étuve à 37 degrés, on peut lire les résultats. Pour-

tant, il faut noter qu'il se produit parfois des retards dans l'hémolyse ; celle-ci ne tarde pas à se manifester si on ajoute un peu de sérum hémolytique inactivé.

Quand la réaction est positive, *les tubes 1, 2, 3, 4* ne sont pas hémolysés ; quand elle est négative, ils sont hémolysés. Dans les deux alternatives, les tubes témoins doivent donner les résultats suivants :

Tube 5. — Hémolysé : le sérum du malade ne dévie pas le complément à lui seul.

Tube 6. — Pas d'hémolyse : le sérum du malade est bien inactivé.

Tubes 7, 8, 9, 10. — Hémolysés : l'antigène ne dévie pas le complément à lui seul.

Tube 11. — Hémolyse : le système hémolytique fonctionne normalement.

Tube 12. — Pas d'hémolyse : le sérum hémolytique est bien inactivé.

CHAPITRE III

Résultats

La réaction de déviation du complément fut recherchée chez douze malades atteints de varicelle :

Sept fois, la réaction fut positive ; cinq fois elle fut négative. Les 7 cas positifs sont les suivants :

Obs. I. — Jean C..., quatre ans et demi, entre le 23 juillet 1913, au pavillon Mourier, à l'hôpital Claude-Bernard, pour une mastoïdite post-scarlatineuse. Il est vacciné avec succès les jours suivants.

25 septembre. — On relève la présence de quelques boutons de varicelle.

26 septembre. — Poussée éruptive à la face, aux membres, sur le thorax et l'abdomen.

27 septembre. — Deuxième poussée moins intense. *La réaction de déviation est positive.*

28 septembre. — Troisième poussée plus faible.

30 septembre. — Les éléments éruptifs sont en voie de dessiccation. *La réaction de déviation est faiblement positive.*

15 octobre 1913. — Au vingtième jour de la varicelle, *la réaction de déviation est négative.*

Obs. II. — Tang..., neuf mois, non encore vacciné, est apporté au pavillon Mourier, le 19 décembre 1913 pour une varicelle assez confluyente, datant de trois jours environ.

20 décembre. — (Quatrième jour de la maladie), *la réaction de déviation est faiblement positive.*

Dans les premiers jours de janvier, l'enfant est vacciné avec succès.

18 janvier. — *Réaction de déviation négative,*

20 janvier. — Il succombe à une broncho-pneumonie.

Obs. III. — Madame Na..., trente-neuf ans, entre le 13 janvier 1914 au pavillon Mourier pour varicelle généralisée.

La maladie avait débuté le 9 janvier par des vésicules dans la tête.

10 janvier. — Deuxième poussée généralisée.

11 janvier. — Troisième poussée.

12 janvier. — Quatrième poussée très discrète.

13 janvier. — Au cinquième jour de la maladie, *la réaction de déviation est faiblement positive.*

La malade, vaccinée à l'âge de deux ans avec succès, a été revaccinée sans succès en 1900.

Obs. IV. — Paul Jou..., quinze ans, entre le 22 janvier 1914 au pavillon Mourier pour une varicelle, qui a débuté le 20 janvier sur la tête et sur la poitrine, avec céphalée, frissons, fièvre et angine.

21 janvier. — Deuxième poussée.

22 janvier. — Troisième poussée, confluyente et vésiculeuse.

La réaction de déviation est positive.

Vacciné sans succès à l'âge de neuf ans et de dix ans, et les 1^{er} et 4 février 1914, il sort le 8 février.

Obs. V. — Dum... (observation due à l'obligeance de M. le Dr Meslay) âgé de quinze ans, vacciné dans l'enfance avec succès, revacciné il y a deux ans, sans succès, a présenté le 13 janvier 1914 quelques éléments de varicelle dans le dos.

1^{er} février. — Il a des éléments éruptifs dans la tête ; il va néanmoins jouer au football et se surmène.

2 février. — Il entre à l'infirmerie de l'Ecole Fénélon.

3 février. — Poussée généralisée de varicelle sur le corps, l'abdomen et le dos.

4 février. — Troisième poussée sur les bras et les jambes.

5 février. — Nombreux éléments en voie de dessiccation.

La réaction de déviation est faiblement positive.

Obs. VI. — René Hurm..., âgé de dix-huit ans, mécanicien, entre au pavillon Mourier le 27 janvier 1914.

Soigné à la Pitié pour un rhumatisme, il est pris le 27 janvier 1914 de varicelle avec 39 degrés de fièvre.

La première poussée se fait sur les mains. Il est transporté à l'hôpital Claude-Bernard le jour même, et le soir il présente une varicelle généralisée, avec de gros éléments vésiculeux de la dimension d'une pièce de 50 centimes. Aucun élément sur le voile du palais.

28 janvier. — Troisième poussée. *La réaction de déviation est positive.*

29 janvier. — Quatrième poussée d'éléments punctiformes, avortés, sur les avant bras, et un peu sur les jambes : on remarque un élément sur le voile du palais. *La réaction de déviation est plus faiblement positive.*

30 janvier. — Très rares éléments nouveaux.

1^{er} février. — Nouveaux éléments clairsemés sur le thorax, le cou, le pouce de la main gauche.

2 février. — *La réaction de déviation est négative.*

Vacciné il y a six ans. Revacciné sans succès le 9 février.

Obs. VII. — Jean Pén., âgé de trente ans, poseur de rails, entre le 1^{er} mars 1914 au pavillon Mourier pour varicelle.

25 février. — Il ressentit du prurit au visage et au cou.

26 février. — Se déclare une angine, et apparaissent des papules sur le visage et le cou, et des vésicules sur le tronc et les jambes.

27 février. — Papules sur la poitrine et les jambes.

28 février. — Vésicules sur la face.

3 mars. — *La réaction de déviation est positive.*

Vacciné avec succès il y a neuf ans au service militaire, il est revacciné avec succès à l'hôpital.

Voilà 7 observations dans lesquelles la réaction de déviation a été cherchée. Celle-ci apparaît dans les premiers jours de la maladie du premier au sixième jour ; à cette date elle est souvent faiblement positive.

Au delà du sixième jour la réaction est négative ; nous avons vu que le septième jour (obs. VI) et le vingtième jour (obs. I) il en était ainsi.

Dans les observations suivantes, où la réaction de déviation fut recherchée tardivement, pendant la période post-morbide, où elle a l'habitude d'apparaître dans la variole et la vaccine, nous n'avons enregistré que des résultats négatifs.

Obs. VIII. — Paulette Pig..., âgée de quinze ans, entre au pavillon Mourier, le 3 juin 1913, pour une varicelle généralisée, surtout à la face.

Le quatrième jour de son entrée, elle est prise de scarlatine et est transportée au pavillon Pasteur.

La réaction de déviation, recherchée le 17 juin, le quinzième jour de son entrée à l'hôpital, *est négative*.

Obs. IX. — Victoire Barb..., onze ans, entre au pavillon Mourier, pour une varicelle discrète, en voie de dessiccation, le 8 juin 1913. Le neuvième jour de son entrée, la *réaction de déviation est négative*.

Obs. X. — Olga Jar..., vingt-trois ans, entre au pavillon Mourier, le 4 octobre 1913, au cinquième jour d'une varicelle déjà desséchée, qui aurait débuté le 30 septembre. Le 1^{er} octobre, deuxième poussée, le 3 octobre, troisième poussée.

15 octobre. — Vingtième jour de la varicelle, la *réaction de déviation est négative*.

Vaccinée dans son enfance.

Obs. XI. — Leclerc-N..., sept ans et demi, entre le 9 décembre 1913, au pavillon Mourier, pour une varicelle bénigne, desséchée, très discrète, qui aurait débuté depuis trois jours.

La réaction de déviation est négative le troisième et le septième jour.

Vacciné dans son enfance; revacciné sans succès à l'hôpital.

Obs. XII. — B... Alexandre, quatre ans et demi, entre au pavillon Mourier, le 13 décembre 1913, pour une varicelle bénigne, dont la date de début est inconnue.

14 décembre, — *Réaction de déviation négative*.

Mais avant de tirer des conclusions, il faut d'abord

se rendre compte de la valeur de ces résultats, et vérifier ces réactions par des réactions témoins, qui nous permettront d'affirmer la spécificité de cette réaction dans la varicelle.

CHAPITRE IV

Réactions de contrôle

Des objections peuvent se présenter à l'esprit.

On peut d'abord invoquer une *erreur de technique* : nous avons toujours procédé de la même façon, en nous servant toujours des mêmes produits, prélevés dans les mêmes conditions.

Nous faisons nos réactions en série, sans nous préoccuper des résultats, et sans nous laisser influencer par des questions cliniques ou autres. Jamais les tubes témoins n'ont été en défaut. Dans certains cas, l'hémolyse avait du retard ; mais le fait se rencontre dans les réactions de déviation de la variole et même de la clavelée (communication orale de M. Bridré). On ajoutait dans ces cas de la sensibilisatrice de lapin chauffée.

On ne peut donc pas nous objecter une erreur de technique.

D'autre part, on peut soutenir que les réactions positives se seraient produites, si l'on s'était servi

d'autres antigènes, ou si, pour l'antigène varicelleux, on avait utilisé le sérum d'autres malades.

Pour répondre à ces objections, nous avons, d'une part, fait des substitutions d'antigène, en présence de sérum de varicelleux, et d'autre part, des substitutions de sérum, en présence d'antigène varicelleux.

I. — EMPLOI D'AUTRES ANTIGÈNES EN PRÉSENCE DE SÉRUM DE VARICELLEUX

On peut se demander si les réactions positives que nous avons obtenues ne sont pas dues au fait que l'on emploie, comme antigène, des *croûtes*, et si il ne se développe pas dans le sang du malade des *anticorps anticroûtes*, qui en imposeraient pour des anticorps varicelleux, et qui ne seraient que le résultat d'une réaction sérique d'ordre banal.

On peut se demander également si d'autres antigènes peuvent en présence de sérum varicelleux dévier le complément.

A cet effet, nous nous sommes servi comme antigènes de croûtes de variole, de pulpe vaccinale, d'extrait de foie d'hérédo-syphilitique, qui ont remplacé l'antigène varicelleux dans nos réactions.

1^o *Antigène varioleux et sérum varicelleux.* — L'antigène est fait de croûtes récoltées sur les varioleux de l'hôpital Claude-Bernard, suivant la technique

indiquée par Gastinel (1) dans sa thèse : on prend 1 gramme de croûtes, que l'on dilue dans 20 centimètres cubes d'eau physiologique à 7 0/00.

Le dispositif de la réaction est le même que celui que nous avons employé pour la varicelle. Nous avons seulement remplacé l'antigène varicellique par l'antigène varioleux.

Dans une première série de faits, à aucun moment de l'évolution de la varicelle, nous n'avons obtenu de réaction de déviation du complément positive :

Obs. VIII. — P... Paulette, quinze ans, quinzième jour : *Réaction négative.*

Obs. IX. — B... Victoire, onze ans, neuvième jour : *Réaction négative.*

Obs. XI. — L... N., sept ans et demi, troisième et septième jour de la varicelle : *Réaction négative.*

Obs. XII. — B..., quatre ans et demi, deuxième jour de la varicelle : *Réaction de déviation négative* avec antigène variole.

Obs. XIII. — N... Renée, trois ans, cinquième jour : *Réaction négative.*

Obs. XIV. — CE... Albert, sept ans, cinquième jour : *Réaction négative.*

Obs. XV. — CE... André, cinq ans, cinquième jour : *Réaction négative.*

Obs. XVI — R... Germaine, deux ans, onzième jour : *Réaction négative.*

Obs. XVII. — M... Marcel, sept ans, quatorzième jour : *Réaction négative.*

1. Gastinel. Thèse de Paris, 1912-1913.

Obs. XVIII. — C... Maria, vingt-cinq ans, trente-deuxième jour : *Réaction négative.*

Pendant toute la période comprise entre le début de la maladie et le trente-deuxième jour après la maladie, le sérum des varicelleux *n'a jamais dévié le complément* en présence de l'antigène variole.

Donc le sérum de varicelleux ne paraît pas renfermer d'anticorps spécifiques pour l'antigène variole.

Nous avons serré la question de plus près, et dans une deuxième série d'expériences, *alors que la réaction était positive avec l'antigène varicelleux*, nous l'avons recherchée le même jour, avec le même sérum, en présence de l'antigène varioleux.

En effet, chez les 7 malades chez lesquels nous avons trouvé la réaction du complément *positive* (obs. I à VII), nous avons, en même temps recherché si leur sérum en présence de l'antigène variole déviait le complément. *Alors que le complément était dévié en présence de l'antigène varicellique, il ne l'était pas en présence de l'antigène variole.*

Et même, afin que l'on ne puisse pas nous objecter que si les réactions avec antigène-variole étaient négatives, c'est que nous employions un antigène plus dilué que celui de la varicelle, nous avons concentré l'antigène-variole au même taux que celui de la varicelle : 1 gramme de croûtes pour 10 centimètres cubes d'eau salée ; et nous nous en sommes servi aux mêmes doses jusqu'à 0,8.

Même dans ce cas, les réactions ont été négatives, en présence de l'antigène-variole.

Donc, nous pouvons conclure de ces faits que la déviation du complément dans nos réactions positives tient à la nature de l'antigène varicellique et que l'antigène varioleux n'a aucune action sur la réaction. Le sérum des varicelleux ne contient pas d'anticorps varioliques.

2° *Antigène vaccine et sérum varicelleux.* — Dans une autre série d'expériences, nous avons remplacé l'antigène varicelleux par de l'antigène vaccinal.

Celui-ci consiste en pulpe fraîche de vaccin de génisse, que nous a très obligeamment donnée M. le Dr Fasquelle, directeur de l'Institut de vaccine de la rue Ballu à Paris, et que nous remercions très vivement.

La pulpe vaccinale est prise directement sur la génisse, le jour même où l'on fait les réactions. On dilue 1 gramme de pulpe dans 10 centimètres cubes d'eau salée à 7 0/00. Le liquide surnageant sert d'antigène. Nous nous sommes servi du même dispositif que celui que nous avons employé pour la varicelle.

Chez 4 malades (du deuxième au huitième jour de la varicelle), nous n'avons jamais obtenu de déviation du complément positive, en présence de pulpe vaccinale, prise pour antigène.

Nous n'avons pas poussé plus loin les recherches en nous servant de l'antigène vaccinal, car nous avons obtenu des résultats négatifs avec l'antigène variole. Or on sait que la variole et la vaccine sont

des maladies très voisines, qui se confèrent mutuellement l'immunité, et qu'on peut, d'après Gastinel, utiliser indifféremment comme antigène la pulpe vaccinale et les croûtes de variole dans la recherche des anticorps de la variole ou de la vaccine.

3° *Antigène syphilitique et sérum varicelleux.* — Nous avons eu l'idée de rechercher si le sérum de varicelleux déviait le complément en présence de l'extrait de foie d'hérédo-syphilitique, pris comme antigène ; car il nous est arrivé, une fois, de voir un sérum de syphilitique dévier le complément en présence de croûtes de varicelle prises comme antigène ; nous reviendrons plus loin sur ce fait. Le sérum de trois de nos malades (obs. III, IV et VI) qui déviait le complément en présence de l'antigène varicelleux, ne le dévie pas en présence de l'antigène syphilitique (1 gramme de foie d'hérédo-syphilitique pour 20 centimètres cubes d'eau salée à 7 0/00).

On pourrait nous objecter que la réaction positive, que nous avons obtenue pendant la période fébrile de la varicelle, est une réaction sérique d'ordre banal : s'il en était ainsi, nous aurions dû l'obtenir positive, en présence d'autres antigènes ; variole, vaccine syphilitique, ce qui n'est pas le cas.

De toutes ces expériences il résulte que notre antigène varicelleux possède bien des propriétés spécifiques, *puisque jamais le sérum des varicelleux n'a dévié le complément en présence d'autres antigènes.*

Parmi ceux-ci nous nous sommes servi de croûtes de variole et les résultats ont été négatifs, donc il ne

s'agit pas d'anticorps *anticroûtes*, quand nous avons dans la varicelle une réaction positive.

D'autre part, on peut de ces faits conclure que les croûtes de varicelle sont virulifères, et cette notion n'est pas sans intérêt, si l'on considère l'épidémiologie de la varicelle et sa contagion.

Mais il reste à répondre à la deuxième objection : tout autre sérum non varicelleux dévie-t-il le complément en présence de croûtes de varicelle ?

II. — EMPLOI D'AUTRES SÉRUMS EN PRÉSENCE DE L'ANTIGÈNE VARICELLEUX

En raison de la difficulté que l'on éprouve à se procurer de l'antigène, nous n'avons pas multiplié les expériences.

Néanmoins, voici un exemple qui à lui seul nous permet d'affirmer que tout sérum non varicelleux ne dévie pas le complément en présence de l'antigène varicelle.

Sur un jeune malade, âgé de quatre ans, Agud..., atteint d'une variole discrète typique, nous avons prélevé du sang le 17 mars 1914, jour de son entrée à l'hôpital Claude-Bernard. L'enfant était en pleine éruption et se trouvait alors dans les mêmes conditions que nos varicelleux, qui présentent d'ordinaire une réaction de déviation positive au début de la maladie.

Nous lui avons pris également du sang le 1^{er} avril 1914, au quinzième jour de la variole, date à laquelle les anticorps

varioleux commencent à apparaître dans le sérum (Gastinel). Ces deux sérums ont été mis l'un et l'autre, avec du complément, en présence d'antigène variolique et d'antigène varicelleux.

Les réactions faites avec le sérum du 17 mars ont été négatives toutes les deux, aussi bien avec l'antigène variole qu'avec l'antigène varicelle.

Les réactions faites avec le sérum du 1^{er} avril ont été l'une *positive* avec l'antigène variole, l'autre *négative* avec l'antigène varicelle.

Donc, au début de la maladie, le sérum d'Aguad... n'a dévié le complément ni avec l'antigène variole, ni avec l'antigène varicelle. Vers le quinzième jour, alors que le sérum possédait des anticorps variole, il ne contenait aucun anticorps varicellique, puisque la réaction était négative avec l'antigène varicelle.

Cette expérience montre que le sérum d'un malade atteint d'une maladie voisine de la varicelle, la variole, ne dévie pas le complément en présence de croûtes varicelleuses.

En conséquence, la réaction positive, que nous avons eue dans la varicelle, est bien *spécifique*, puisqu'il n'est pas indifférent de se servir de tel ou tel sérum pour l'obtenir, *qu'un sérum de varicelleux est nécessaire*, et que l'emploi de tout autre sérum entraîne une réaction négative.

Un fait semble nous contredire : en mettant en présence d'un antigène varicelleux un sérum de syphilitique nous avons obtenu une déviation du complé-

ment positive. Il ne faut pas s'étonner de ce fait qui n'infirmes en rien nos résultats ; car on sait que le sérum de syphilitique dévie facilement le complément avec des antigènes quelconques (extraits de cœur de bœuf, de cœur humain, de cœur de cobaye) non spécifiques, semblable en cela au sérum de lépreux. D'autre part, dans des recherches d'un autre ordre nous avons eu une déviation du complément positive avec un sérum de syphilitique mis en présence d'un antigène, formé par du sérum desséché de scarlatineux.

De toutes ces expériences : emploi d'autres antigènes en présence de sérum varicelleux, et d'autres sérums en présence de l'antigène varicelleux, il résulte que *la réaction de déviation dans la varicelle est une réaction spécifique.*

Des recherches postérieures aux nôtres (qui datent de 1913-1914), viennent confirmer ces conclusions.

Dold (1), en 1916, s'est servi, comme nous, de croûtes de varicelle pour antigène ; mais il emploie en général des doses beaucoup plus faibles d'antigène, de sérum et de complément.

Dans 20 cas de varicelle il a trouvé sept fois une réaction partiellement positive, deux fois une ébauche de réaction. Six cas de contrôle ont été négatifs, avec des sérums normaux, jamais les sérums de varicelleux n'ont donné de réaction positive avec l'antigène varioloïde, sauf dans un cas, où la malade, une jeune fille,

1. Dold, *Ueber Komplementbindung bei Varicellen* (Deutsche medic. Woch., 1916, 16 nov., pp. 1411-1412).

avait eu la variole deux ans auparavant [(obs.VIII).

Pour Dold, c'est du douzième au vingtième jour qu'apparaissent les anticorps dans le sérum des varicelleux.

Kolmer (1), la même année, est arrivé à des résultats identiques. En se servant comme antigène de croûtes de varicelle, il a obtenu chez 28 malades, 11 réactions positives, soit 39 o/o. Quand il utilisait un antigène formé de lymphé varicellique, provenant des vésicules, il obtenait dans les 28 cas, 30 o/o seulement des réactions positives, et plus faibles qu'avec l'antigène croûtes.

La réaction de déviation du complément dans la varicelle étant spécifique, nous allons la placer dans son cadre clinique, et examiner quels sont ses rapports avec l'infection varicellique, la fièvre, les modifications sanguines, l'éruption.

1. Kolmer J.-A., *Journal of Immunology*, Baltimore 1916, N. 1, S. 1.



DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Délais d'apparition de la réaction de déviation dans la varicelle

Recherchée chez 12 malades, la réaction de déviation dans la varicelle a été positive sept fois, et cinq fois négative.

Les 7 cas positifs ont été observés chez des malades d'âge différent, depuis neuf mois jusqu'à trente ans, aussi bien chez les enfants que chez les adultes, et l'on sait combien les réactions biologiques sont fugitives et inconstantes chez les enfants.

Il s'agissait presque toujours de varicelles importantes, confluentes, en pleine efflorescence vésiculeuse.

C'est au début de l'infection varicellique que la réaction apparaît :

Dans l'observation I, elle est positive le deuxième jour ; le cinquième jour, elle est encore positive ;

mais beaucoup plus faiblement. Enfin le vingtième jour elle n'existe plus.

Dans l'observation IV la réaction est positive le premier et le deuxième jour, négative le sixième jour.

On la trouve positive le troisième jour (obs. II), le cinquième jour (obs. III et V) et le sixième jour (obs. VII).

Toutes les fois que nous avons recherché la réaction après le sixième jour, nous l'avons trouvée négative.

Deux fois nous nous sommes trouvés dans les délais, où la réaction aurait dû être positive, et où elle fut négative : une fois vers le troisième jour (obs. XI), une fois vers le quatrième jour (obs. XII). Mais dans ces cas-là il s'agissait de varicelles discrètes, en voie de dessiccation, et dont la date de début n'avait pas pu être précisée.

Donc, la réaction de déviation du complément dans la varicelle est une réaction *précoce*, puisqu'elle se montre du premier au sixième jour de la maladie, et *fugitive*, car elle ne dure que quelques jours, et dans les varicelles bénignes elle a disparu quand on la recherche.

Dold l'a constatée plus tardivement du douzième au vingtième jour, mais ses observations relatent des cas de varicelles très confluentes, que l'on pouvait confondre avec la variole.

D'autre part, il n'est pas impossible qu'il ait encore

trouvé une déviation partielle du complément à ces dates. Enfin il employait pour faire sa réaction des doses plus faibles d'antigène, d'anticorps et de sérum, ce qui pouvait la rendre plus sensible.

L'apparition des anticorps dans la varicelle semble, d'après nos expériences, être plus précoce que dans toute autre maladie, puisque ceux-ci sont contemporains de la période d'état, au lieu de se manifester comme dans la variole pendant la convalescence. Cela tient sans doute, non pas à une réaction sérieuse, imputable à la fièvre, puisque comme nous l'avons vu la réaction n'est *positive* qu'en présence de l'antigène varicelle, mais plutôt au fait que l'immunité varicellique doit s'établir très rapidement, comme nous le verrons plus loin (p. 60).

Si l'on considère maintenant l'évolution même de la varicelle, on voit que la réaction de déviation est contemporaine de la fièvre varicellique, des modifications sanguines et de l'éruption ; autant de points à préciser, afin d'établir les rapports qui peuvent exister entre la réaction de déviation, la fièvre, les modifications sanguines et l'éruption de la varicelle.

CHAPITRE II

La réaction de déviation et la fièvre

L'infection varicellique se manifeste cliniquement après une période *d'incubation*. Celle-ci a été fixée par Henoch (1), puis Talamon (2) à treize ou quatorze jours, par Gerhardt à quatorze ou quinze jours, par Eichhorst à treize ou seize jours et enfin à treize ou dix-sept jours par Strümpell. Barthez et Sanné disent dix-neuf jours, les auteurs anglais dix à quatorze, et Trousseau et Thomas de douze à dix-sept jours.

Certains, comme Gouget (3), l'ont vue réduite à quatre jours, d'autres comme Steiner, dans les infections expérimentales, l'ont trouvée limitée à huit jours, d'Heilly à trois jours, Kling à neuf.

Semtschenko (4) a observé, en quinze ans, 12 épidémies de varicelle à l'hospice des Enfants-Assistés

1. Henoch, *Ueber varicellen* (Berlin. Klin. Woch., 1874, n° 18).

2. Talamon, *Médecine moderne*, 6 août 1891, 19 mai 1892, 28 janvier 1893.

3. Gouget, *Revue mensuelle des maladies de l'Enfance*, 1893, pp. 120 à 123.

4. Semtschenko, *Ejenedelnik*, 1895, n° 28, p. 421 (in *Revue des maladies de l'Enfance*, 1895, p. 582.)

de Kazan. Dans 775 cas, la période d'incubation a été de douze à dix-sept jours.

Nous avons pu nous rendre compte de la durée d'incubation de la varicelle au cours d'une épidémie qui sévit pendant l'hiver et le printemps de 1914, à la pouponnière de Médan. Cette période fut de *treize à quatorze jours*. Les phénomènes généraux furent nuls et la fièvre absente pendant ce temps.

La réaction de déviation du complément n'a jamais été cherchée pendant cette période d'incubation. On conçoit qu'il est difficile de le faire, l'incubation demeurant silencieuse. Mais d'après nos expériences, la réaction se manifeste avec la fièvre : *elle est donc contemporaine de la période fébrile, de la période d'infection.*

Cette période fébrile dans la varicelle a été niée par Nicolai (1), qui sur 22 cas a enregistré la fièvre quatre fois. Thomas et Henoch estiment que la varicelle est une affection apyrétique. Tordeus (2) a constaté l'existence de la fièvre six fois sur 38 cas, et Puig (3) deux fois sur 8. Semtschenko en 1895 a observé une fièvre de vingt-quatre heures chez 178 enfants, de deux à trois jours chez 481 enfants, de quatre jours chez 109, de cinq à six jours chez 15 ; chez 56 autres la varicelle a évolué sans fièvre.

Nous-même sur 36 malades nous avons observé

1. Nicolai, *Leipzig dissertation*, 1868.

2. Tordeus, *Journal médical de Bruxelles*, 1877.

3. Puig, Thèse de Paris, 1887-1888.

trente-quatre fois la fièvre ; 2 sont entrés apyrétiques à l'hôpital.

Il y a donc des varicelles *pyrétiques*, qui sont les plus nombreuses, et des varicelles *apyrétiques*.

Cette distinction est artificielle, car si on a l'occasion de suivre des malades, dont on prend tous les jours deux fois par jour la température, pendant toute la période d'incubation, comme nous l'avons fait à Médan, au cours de l'épidémie de varicelle de 1913-1914, et comme l'ont fait également les inoculateurs dans leurs tentatives de varicellisation, on constate que la fièvre *existe toujours* à un moment donné de l'évolution de la varicelle. Dans la majorité des cas, elle est contemporaine de l'éruption ; dans d'autres elle la précède.

Cette *fièvre prodromale* est admise par Sédillot (1), dans son journal, par Pinel et Bricheteau (2), par Rayer (3), Rilliet et Barthez (4), Bouchut (5), Picot et d'Espine (6), Gintrac (7), et Franck (8). Ollivier (9) l'a constatée dans une épidémie du quartier de l'Hôpital Necker en 1884. Puig et Semtschenko insistent sur la première ascension thermique qui marque le début de la période prodromique : celle-ci se termine

1. Sédillot, *Journal de Sédillot*, t. XIII.

2. Pinel et Bricheteau, *Dict.* en 60 vol. 1821.

3. Rayer, *Dict.* en 15 vol. 1836.

4. Rilliet et Barthez, *Mal. des Enfants*, 1854.

5. Bouchut, *Mal. des Enfants et des nouveau-nés*, 1867.

6. Picot et d'Espine, *Mal. de l'Enfance*, 1884.

7. Gintrac, *Path et therap. générale*, 1857.

8. Franck, *Path. méd.*, 1838. Trad. française.

9. Ollivier, *Revue de médecine*, sept. 1884.

quand apparaissent les vésicules sur la peau et non sur les muqueuses. De Lannoïse (1) rapporte dix observations où la période prodromique dura de un à trois jours, qui est la durée fixée par Sedillot, Pinel et Bricheteau, Rayer, Rilliet et Barthez.

Sur les 36 malades, que nous avons suivis, 2 ont présenté une *fièvre prééruptive* pendant quarante-huit heures.

Si l'on songe que souvent la première poussée de varicelle se cache dans le cuir chevelu ou sur les muqueuses, il est logique de penser que cette *fièvre prodromale* n'est que l'indice d'une première poussée éruptive discrète, qui se généralise plus tard sur le corps. Cela revient à dire qu'il n'y a pas de fièvre prééruptive, que toujours la fièvre dans la varicelle est contemporaine d'une éruption plus ou moins discrète.

Tantôt elle *semble prééruptive*, tantôt elle est *paraéruptive*.

L'observation nous a montré que dans les cas de varicelles où la fièvre *semble être prééruptive*, la varicelle est bénigne, apyrétique quand le malade entre à l'hôpital, discrète, rapidement desséchée.

La réaction de déviation du complément est négative.

On peut admettre ou que l'infection varicellique est trop faible pour déterminer l'apparition d'anti-

1. De Lannoïse. Thèse de Paris, 1895-1896.

corps actifs dans le sérum, comme le fait peut s'observer dans la vaccine humaine, ou que l'on arrive trop tard, les anticorps contemporains de la fièvre ayant déjà disparu avec elle.

Au contraire dans les cas de varicelles, où la fièvre est *paraéruptive*, la réaction de déviation du complément est *positive*, et dans les cas où nous l'avons trouvée telle, la fièvre existait.

Cette fièvre commence à s'élever avec la première poussée de vésicules, comme l'ont remarqué Thomas, Trousseau (1), et Cadet de Gassicourt (2). Elle monte davantage le lendemain et peut atteindre 40 degrés ; Hunter (3), Kassowitz (4), Dumas (5) et West (6) en ont cité des cas.

Le mouvement fébrile est rémittent, et procède par poussées, coïncidant avec les poussées éruptives. La fièvre est de durée variable, de douze à vingt quatre heures, de deux à trois jours et même plus. Descroizilles, Picot et d'Espine la font durer jusqu'à la dessiccation.

En somme la fièvre de la varicelle ne dépasse guère cinq jours. C'est la durée assignée à la réaction de déviation. Le malade est apyrétique quand la réaction de déviation disparaît.

1. Trousseau, *Union médicale*, 1850.

2. Cadet de Gassicourt, *Traité des mal. de l'Enfance*.

3. Hunter, *The Lancet*, 1875.

4. Kassowitz, *Jahrb. f. Kinderh.*, t. VI.

5. Dumas, *Montpellier médical*, mai 1878.

6. West, *Leçons clin. sur les mal. de l'Enfance*. Trad. franç. 1875.

Ce sont là des faits que nous avons observés dans nos 7 cas positifs, dont voici les exemples les plus frappants.

Obs. I. — 25 septembre. — 38 degrés de fièvre.

26 septembre. — 39°9, grosse poussée éruptive.

27 septembre. — 38°5, deuxième poussée. *Réaction positive.*

28 septembre. — 38°8, troisième poussée.

29 septembre. — 38°4.

30 septembre. — 37°2. *Réaction positive plus faible.*

Obs. VI. — 27 janvier. — 39°2, première et deuxième poussée.

28 janvier. — 39°8. *Réaction positive.*

29 janvier. — 38°2. *Réaction positive.*

2 février. — 37°5. *Réaction négative.*

Obs. VII. Début, le 25 février.

1^{er} mars. — 39°4.

2 mars. — 37°8.

3 mars. — 37,8, *réaction positive.*

La réaction de déviation du complément dans la varicelle peut donc être *contemporaine de la période fébrile*. Nous reviendrons plus loin sur ce fait.

CHAPITRE III

La réaction de déviation et les modifications sanguines

Nous avons cherché si la formule hémoleucocytaire de la varicelle était modifiée au début de la maladie, pendant les cinq jours que dure en moyenne la réaction de déviation du complément.

Technique. — Après étalement du sang sur les lames et fixation à la chaleur, on verse du bleu de Marino sur la préparation pendant cinq minutes environ, puis de l'éosine très diluée, qui se mélange au bleu, pendant dix minutes.

On compte 200 éléments au moins, en notant la présence des polynucléaires neutrophiles, des moyens mononucléaires, des lymphocytes, des grands mononucléaires, des éosinophiles, des myélocytes et des mastzellen, enfin des cellules « dites d'irritation » de Türk, que l'on reconnaît à leur unique noyau, de dimensions variables, granuleux et très basophile, entouré d'un protoplasme non granuleux, presque aussi basophile que le noyau, et que l'on rencontre dans un certain nombre de maladies éruptives (va-

riole, varicelle), qui lèsent plus ou moins profondément la moelle osseuse, la rate et les ganglions.

En 1902, Weill (de Lyon) et Descos (1), puis Weill et Roubier (2) en 1909, enfin Nobécourt et Merklen (3) la même année arrivent aux conclusions suivantes :

Dans la varicelle, les hématies sont normales ; il n'y a ni anémie, ni hématies nucléées. La leucocytose est peu marquée, de 10 à 12.000. Or, ce chiffre, un peu fort pour l'adulte, est à peu près normal pour l'enfant de un à huit ans, si l'on s'en rapporte aux examens de Gundobin (4), de H. Meunier (5), et de Max Carstangen (6).

On note cependant un fléchissement du chiffre des polynucléaires avec mononucléose relative, éosinophilie légère, et un tiers des cas ont de la myélocytose (Nobécourt et Merklen).

Chez 24 varicelleux, dont nous avons examiné le sang, nous sommes arrivés à des conclusions analogues :

Au début de la maladie, on trouve une hypopolynucléose légère, avec mononucléose et présence de cellules de Türk. Vers le cinquième jour, la poly-

1. Weill et Descos, *la Formule hémoleucocytaire de la varicelle* (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1902, p. 504-514).

2. Weill et Roubier, *Bull. Soc. Pédiatrie*, 18 mai 1909.

3. Nobécourt et Merklen, *Bull. Soc. Pédiatrie*, 1909.

4. Gundobin, *Jahrb. f. Kindh.*, 1893, t. XXXV, p. 187.

5. H. Meunier, *Arch. de Méd. des Enfants*, avril 1898, n° 4, p. 193.

6. Max Carstangen, *Jahrb. f. Kinderh.*, 1900.

nucléose remonte, la mononucléose diminue, et l'on voit apparaître les éosinophiles et les mastzellen.

Les éosinophiles peuvent se remarquer du troisième au onzième jour.

Nous n'avons jamais vu de myélocytes.

Voici quelques exemples parmi les malades dont le sang a été examiné régulièrement :

OBS. XII. — B., 5 ans, 14 déc., premier jour de la maladie :

Polynucléaires neutrophiles....	41 0/0
Moyens mononucléaires.....	50 0/0
Lymphocytes.....	5 0/0
Grands mononucléaires.....	1 0/0
Eosinophiles.....	6,5 0/0
Cellules de Türk.....	2,5 0/0

16 décembre. — Troisième jour de la maladie :

Polynucléaires neutrophiles....	24 0/0
Moyens mononucléaires.....	36,5 0/0
Lymphocytes.....	27 0/0
Grands mononucléaires.....	0,5 0/0
Eosinophiles.....	5,5 0/0
Mastzellen.....	2 0/0
Cellules de Türk.....	3 0/0

20 décembre. — Septième jour de la maladie :

Polynucléaires neutrophiles....	37 0/0
Moyens mononucléaires.....	47,5 0/0
Lymphocytes.....	10,5 0/0
Eosinophiles.....	3,5 0/0
Mastzellen.....	1 0/0
Cellules de Türk.....	0,5 0/0

25 décembre. — Douzième jour de la maladie :

Polynucléaires neutrophiles....	57,5 0/0
Moyens mononucléaires.....	39,5 0/0
Eosinophiles	2 0/0
Mastzellen	0,5 0/0
Cellules de Türk.....	0,5 0/0

Obs. XI. — Lecl..., sept ans, le 10 décembre 1913. Troisième jour de la maladie.

Polynucléaires neutrophiles....	53,5 0/0
Moyens mononucléaires.....	32 0/0
Lymphocytes.....	7 0/0
Grands mononucléaires.....	5 0/0
Cellules de Türk.....	2,5 0/0

12 décembre. — Cinquième jour de la maladie :

Polynucléaires neutrophiles....	68,5 0/0
Moyens mononucléaires.....	23 0/0
Lymphocytes.....	3,5 0/0
Eosinophiles.....	4 0/0
Cellules de Türk.....	1 0/0

14 décembre. — Septième jour de la maladie :

Polynucléaires neutrophiles.....	49 0/0
Moyens mononucléaires.....	47 0/0
Lymphocytes.....	1 0/0
Grands mononucléaires.....	1 0/0
Eosinophiles.....	2 0/0

16 décembre. — Neuvième jour de la maladie :

Polynucléaires neutrophiles.....	67 0/0
Moyens mononucléaires.....	31 0/0
Eosinophiles.....	2 0/0

20 décembre. — Treizième jour de la maladie :

Polynucléaires neutrophiles....	64	0/0
Moyens mononucléaires.....	34,5	0/0
Eosinophiles.....	1	0/0
Mastzellen.....	0,5	0/0

25 décembre. — Dix-huitième jour de la maladie :

Polynucléaires neutrophiles...	56,5	0/0
Moyens mononucléaires.....	39	0/0
Eosinophiles.....	4	0/0
Mastzellen.....	0,5	0/0

(Le malade a eu le 18 décembre une poussée nouvelle de varicelle).

Et l'on pourrait multiplier les exemples Il semble ressortir de ces faits que dans l'évolution de toute varicelle, on observe les modifications sanguines caractérisées par de l'hypo-polynucléose, avec mononucléose et cellules Türck, puis, quand la maladie guérit, la mononucléose diminue, la polynucléose remonte, et les réactions éosinophiliques et à mastzellen se manifestent.

Ces modifications se produisent au moment où existent dans le sang les anticorps, mis en évidence par la réaction de déviation du complément.

Des faits analogues se produisent dans la variole et dans la vaccine.

Dans la vaccine notamment on note la même coïncidence d'apparition dans les manifestations sanguines et la réaction de déviation. Gastinel dans sa thèse (pages 77 et suiv.) cite le cas d'un singe

(singe n° 2 variolisé et vacciné antérieurement, dont l'histoire a été publiée dans *le Journal de Physiologie et de Pathologie générales* du 15 mai 1911) qui avant d'être revacciné présente une réaction de fixation négative vis-à-vis de l'antigène vaccinal, et un pouvoir virulicide du sérum faible : la formule sanguine est la suivante :

Polynucléaires.....	33 o/o
Grands et moyens mononucléaires.	63 o/o
Lymphocytes.....	4 o/o

Après la revaccination, alors que la réaction de fixation est positive, la formule sanguinè montre un léger fléchissement de la polynucléose, et une augmentation de la mononucléose :

Polynucléaires.....	30,5 o/o
Grands et moyens mononucléaires...	65 o/o
Lymphocytes.....	4,5 o/o

Les mêmes faits ont été observés au point de vue expérimental dans la vaccine sous cutanée et intra-veineuse.

Les modifications sanguines, qui se manifestent dans la période d'infection de la varicelle, semblent être contemporaines de la réaction de déviation du complément. Qu'il y ait un rapport de cause à effet cela ne paraît pas douteux, si on songe que les propriétés agglutinantes et lytiques des humeurs, viennent du protoplasma des globules blancs, et

notamment des phagocytes (Metchnikoff). Il est donc naturel de penser qu'une hypo-polynucléose, accompagnée de mononucléose, comme on la rencontre dans la varicelle, puisse être liée à l'apparition dans les humeurs d'anticorps bactériolytiques.

CHAPITRE IV

La réaction de déviation et l'éruption

Nos expériences nous ont montré que la réaction de déviation du complément se produisait du premier au sixième jour chez les varicelleux que nous avons observés. Au delà de cette limite nous ne l'avons plus trouvée dans le sang. Or c'est pendant cette période que se manifeste l'éruption, véritable réaction d'infection cutanée.

Y a-t-il simple coïncidence entre la réaction de déviation et l'éruption, ou leurs rapports sont-ils plus étroits? C'est ce que nous nous proposons d'examiner. Mais auparavant voyons quels sont les caractères de l'éruption varicellique.

L'éruption de la varicelle, se fait en plusieurs poussées, qui durent de vingt-quatre à quarante-huit heures; les éléments éruptifs passent, durant ce temps par les stades de papules, vésicules, vésicopustules et croûtelles. On compte en moyenne trois à quatre poussées. La première est souvent peu importante (1), les suivantes sont plus généralisées; les dernières diminuent d'intensité et les éléments

1. Pierre Merklen, Note sur l'évolution de la varicelle (*Bull. Soc. méd. des Hôp.*, 12 oct. 1900, p. 986).

sont parfois abortifs, si bien que chez un varicelleux on trouve des éléments à l'état de croûtelles : ce sont les plus anciens et les premiers apparus ; d'autres à l'état de vésicules ; d'autres enfin à l'état de papules : ce sont les plus jeunes et les derniers apparus. D'autre part, la varicelle n'est pas réinoculable au malade lui-même, comme le prouvent les six observations suivantes :

OBS. I. — C... Jean, quatre ans et demi, présente le 26 septembre 1913 une varicelle en pleine poussée vésiculeuse,

Le 27 septembre, alors que se produit la deuxième poussée on tente sans succès la réinoculation de la varicelle,

Le 28 septembre, la troisième poussée se manifeste, sans intéresser les points de scarification.

OBS. X. — J... Olga, vingt-trois ans, présente une varicelle de cinq jours. La réinoculation est négative.

OBS. XIII. — N... Renée, trois ans, entre le 14 août 1913 au pavillon Mourier pour une varicelle en voie de dessiccation. Le 16 août on tente de réinoculer la maladie sur la cuisse gauche, vainement.

OBS. XIV. — O... Albert, âgé de cinq ans, entre le 15 août 1913 au pavillon Mourier pour varicelle, formée d'éléments éruptifs d'âge variable.

Le 16 août, à l'aide de la lymphe d'un de ses éléments, on tente de le réinoculer par scarification sur la cuisse droite.

La dernière poussée a lieu trois jours après la tentative de réinoculation (deux ou trois éléments sur les mains) dont les résultats sont *négatifs*.

OBS. XV. — O... André, âgé de trois ans, entré en pleine efflorescence de varicelle le 15 août 1913 au pavillon Mourier. Le 16 août réinoculation de la varicelle sur la cuisse droite.

Trois jours après, le 19 août, se produit la dernière poussée formée d'un élément sur le front, et de deux vésicules sur les mains. Les résultats de la réinoculation sont négatifs.

OBS. XVII. — M... Marcel, huit ans, le 6 août 1913 une varicelle datant de neuf jours. Les scarifications faites le 10 août sur le bras gauche et le bras droit avec de la lymphé de varicelle demeurent négatives.

On peut donc penser d'après ces résultats que *la varicelle n'est pas réinoculable au varicelleux*.

Pour expliquer ces résultats négatifs on pourrait émettre l'opinion que de tels faits ne doivent pas étonner, si l'on songe que la varicelle n'est pas inoculable à l'homme : Fretau (1), Trousseau et Lasègue (2), Delpech (3), CEconomou (4) ont tenté cette inoculation sans résultats. Mais cette idée a été contredite par les expériences positives tentées dès 1777 par Brasdor (5) sur deux enfants de trois ans et de quatre ans, avec la sérosité recueillie sur les

1. Fretau, *Journal de Corvisart*, t. II, an IX, p. 319.

2. Trousseau et Lasègue, *Union médicale*, 1850, p. 454-478.

3. Delpech, *Journal de méd. de Trousseau*, janv. fév. 1846.

4. CEconomou, thèse de Paris, 1888.

5. D'Arcet, *Journ. de méd., de chir. et de pharmacie* dédié à son A. R. Monsieur, frère du Roy, janvier 1778, t. XLIX, p. 303.

vésicules du président d'Héricourt atteint de varicelle. D'Heilly et Thoinot (1), Steiner (2) et enfin en 1914 Kling (3) ont obtenu avec succès l'inoculation de la varicelle. Ce dernier relate d'une part, 49 cas positifs, et d'autre part 31 chez 95 nourrissons.

Il semble donc prouvé que la varicelle est inoculable à l'homme. *On ne peut pas mettre sur le compte de l'inoculabilité de la varicelle, le fait que les réinoculations ont été négatives sur le malade au cours de la maladie.*

Il y a une raison, et peut-être qu'en examinant ce qui se passe dans la variole et la vaccine arriverons-nous à une explication suffisante de ces faits.

Chez un varioleux, l'éruption se fait en une seule poussée mais, si chaque jour on réinocule la maladie au malade, on reproduit au point de scarification un élément éruptif, qui à mesure que la maladie évolue prend un caractère abortif, et les dernières scarifications ne sont le siège d'aucune éruption.

Dans la vaccine, on peut se rendre compte du même phénomène, déjà observé par Bryce (1805) et Trousseau, en expérimentant, comme nous l'avons fait, sur le lapin.

Pendant huit jours de suite, nous avons vacciné un lapin, en lui faisant sur la peau du dos dénudé des scarifications à l'aide d'une pipette de verre, qui laissait tomber sur la zone traumatisée de la pulpe vaccinale diluée au 1/10.

1. D'Heilly et Thoinot, Soc. méd. des Hôp., 23 oct. 1885.

2. Sterner, *Wien. med. Woch.*, 1875, n° 16, p. 305-308.

3. Kling, Comptes rendus Soc. de Biologie, 1914.

Dès le troisième jour commencent à apparaître les lésions caractéristiques de la vaccine sur les scarifications du premier jour.

Les jours suivants, alors que les premiers éléments évoluent vers la pustule vaccinale, ceux qui leur sont postérieurs débutent : Et le neuvième jour on note les résultats suivants :

Les pustules, datant des premier, deuxième, troisième jours, sont très nettes, confluentes et en voie de dessiccation.

Celles des quatrième et cinquième jours sont plus espacées :

Les scarifications du sixième jour sont à l'état de papules avortées, celles du septième à l'état de macules, et enfin celles du huitième jour n'ont été le siège d'aucune lésion vaccinale.

On voit donc que par les réinoculations successives on reproduit expérimentalement une éruption localisée de variole ou de vaccine, dont les éléments, typiques et confluentes au début, deviennent moins nombreux et s'espacent par la suite, pour n'être plus que des éléments abortifs, dans les dernières scarifications.

L'organisme s'immunise à mesure. La réaction de déviation apparaît dans la vaccine vers le dixième jour, précédant les réactions d'immunité et l'apparition du pouvoir virulicide du sérum, comme le fait a été montré par Gastinel.

Le même processus ne se produirait-il pas dans la varicelle ?

Les premières poussées sont abondantes et confluentes, les suivantes sont formées d'éléments isolés, et, même dans certains cas, de papules abortives qui n'évoluent pas vers la vésicule.

Par analogie avec ce qui se passe dans la variole et la vaccine nous pensons que l'organisme s'immunise à mesure, et voilà pourquoi les réinoculations que nous avons tentées sur le malade n'ont pas été couronnées de succès.

Dans la varicelle nous assistons, à l'immunisation de l'organisme, en observant les poussées éruptives successives qui vont en s'éteignant. *C'est une véritable manifestation cutanée de l'immunité varicelleuse.*

Or, c'est au moment où l'immunité semble s'installer que la réaction de déviation du complément disparaît dans la varicelle. Ce sont du moins les faits que nous avons relevés dans nos observations :

OBS. I. — Jean C..., début de la maladie le 25 septembre 1913.

27 septembre. — Poussée généralisée, *réaction de déviation positive.*

28 septembre. — Poussée moins abondante. Le 30 septembre, apyrexie. *Réaction faiblement positive.*

2 octobre. — Dessication.

15 octobre. — *Réaction de déviation négative.*

OBS. II. — T. . 20 décembre. — Deuxième jour. Varicelle confluyente. Pas de nouvelle poussée. *Réaction de déviation positive.*

OBS. III. — N... Début le 9 janvier 1914 : éléments dans la tête.

10 janvier. — Deuxième poussée.

11 janvier. — Troisième poussée.

12 janvier. — Quatrième poussée.

13 janvier. — Un ou deux éléments apparaissent. *Réaction de déviation faiblement positive.*

OBS. IV. — Paul J... 20 janvier 1914. — Début sur la tête et la poitrine.

21 janvier. — Deuxième poussée.

22 janvier. — Troisième poussée. *Réaction positive.*

OBS. V. — D... 31 janvier. — Eléments dans le dos.

1^{er} février. — Sur la tête.

3 février. — Poussée sur l'abdomen et le dos.

4 février. — Troisième poussée sur les bras et les jambes.

5 février. — *Réaction positive.*

OBS. VI. — H... 27 janvier. — Première poussée sur les mains.

Le soir, deuxième poussée générale.

28 janvier. — Troisième poussée. *Réaction positive.*

29 janvier. — Eléments vésiculeux punctiformes sur les avant-bras, les jambes. Un élément sur le voile du palais. *Réaction positive.*

1^{er} février. — Cinquième poussée sur le thorax, le tronc, le cou et le pouce de la main gauche. *Réaction négative.*

OBS. VII. — P... 25 février. — Prurit au visage et sur le cou.

26 février. — Mal de gorge, papules sur le visage et le cou, vésicules sur le tronc et les jambes.

17 février. — Papules sur la poitrine et les jambes.

28 février. — Vésicules sur la face.

3 mars. — *Réaction positive.*

On voit en effet par ces exemples que la réaction de déviation du complément est *positive au moment de la poussée éruptive*, c'est-à-dire au moment de l'infection varicellique proprement dite ; elle devient *négative* à mesure que le malade s'immunise et que les poussées éruptives s'éteignent.

Contemporaine de la poussée fébrile, des modifications sanguines et de l'éruption, la réaction de déviation du complément, dans la varicelle est une *réaction d'infection*.

La fièvre qui s'allume, alors que celle-ci commence à être positive, est l'expression clinique de l'action des anticorps contre l'antigène.

« Les manifestations pathologiques sont, comme l'a écrit Danysz (1), le résultat de l'action réciproque de l'antigène (albumine ou microbe) et de l'anticorps ».

A la lumière des phénomènes biologiques on peut se représenter la maladie infectieuse par le schéma suivant :

L'antigène envahit l'organisme, sans déterminer la formation d'anticorps : il n'y a aucun symptôme morbide : c'est ce que l'on observe chez les porteurs de germes, où l'antigène n'est pas virulent, et dans la période d'incubation des maladies.

1. Danysz, *Revue scientifique*, n° 44, 1917.

L'état morbide se manifeste aussitôt que les anticorps se forment pour s'opposer à l'action de l'antigène.

Il en résulte pour certains auteurs des réactions chimiques qui sont pour Jobling de l'ordre des phénomènes tryptiques, et pour d'autres, comme Danysz de l'ordre des phénomènes de précipitation et de dissolution, suivant que les milieux de l'organisme sont alcalins ou acides.

La fièvre résulte soit de la rupture de l'équilibre chimique des humeurs, soit de l'action que celles-ci peuvent exercer sur le centre thermo-régulateur. Nous n'avons pas la prétention de discuter ici la pathogénie de la fièvre ; mais on peut penser que fièvre et réaction de déviation sont intimement liées et que l'une ne serait que l'expression clinique d'un phénomène dont l'autre est l'expression biologique.

De même les modifications sanguines seraient une autre expression clinique des mêmes phénomènes d'infection, si l'on songe que les anticorps, suivant les idées de Metchnikoff n'apparaissent pas *in situ* dans les humeurs ; mais proviennent des globules blancs et en particulier des phagocytes.

Enfin l'éruption ne serait que l'expression objective de l'action des anticorps sur l'antigène.

Certains phénomènes éruptifs comme les rashes, qui n'ont dans la varicelle aucune spécificité ne sont peut-être que des phénomènes vaso-moteurs d'ordre toxique, liés à l'action sur l'antigène des anticorps tryptiques non spécifiques (Jobling).

D'autres, l'éruption proprement dite et spécifique, paraissent être une réaction cutanée d'ordre infectieux, liée à la présence même de l'antigène dans les capillaires de la peau. Ce qui le prouve, c'est la transmission de la maladie, dans la varicelle, par la lymphe ou les croûtes, et c'est la valeur qu'ont celles-ci, prises comme antigène, dans la réaction de déviation.

Tout nous porte donc à penser que la réaction de déviation du complément dans la varicelle est une *réaction d'infection*, du même ordre au point de vue biologique, que la fièvre, les modifications sanguines et l'éruption au point de vue clinique.

Mais si dans nos recherches, la réaction de déviation était contemporaine de la période d'infection, il ne semble pas en être toujours ainsi :

Dold l'a vu apparaître du douzième au vingtième jour dans la varicelle, et Kolmer l'a observée dans les mêmes délais.

Dans la variole, Gastinel l'a trouvée en moyenne vers le quinzième jour, alors que le malade est convalescent.

En règle générale, dans les maladies infectieuses, la réaction de déviation est positive, alors que les symptômes cliniques d'infection ont disparu.

Cela tient à ce que les anticorps, qui se produisent au moment de la période d'invasion et qui durent pendant toute la période d'état (Hamburger et Moro, Waughan. Jobling) n'étaient pas en excès. Ils étaient accolés à l'antigène. Quand celui-ci est mis hors

d'état de nuire, c'est-à-dire au moment de la convalescence, les anticorps en excès apparaissent dans le sérum. Or ce n'est pas parce que la réaction de déviation est positive, au moment où la maladie est cliniquement terminée et où le malade s'immunise, qu'il faille dire que la réaction de déviation est une réaction d'immunité.

L'époque où elle apparaît importe peu.

Ce qui importe c'est la signification qu'elle a, et la variété d'anticorps qu'elle permet de mettre en évidence.

Car l'on sait que le terme anticorps est un terme très général s'appliquant à un certain nombre de propriétés acquises par le sérum au cours des maladies infectieuses.

On distingue en effet les anticorps *opsonisants*, *agglutinants*, *sensibilisants*, *lytiques* ou *virulicides allergiques* ; et de nouvelles techniques biologiques permettront peut-être d'en découvrir d'autres.

Ils correspondent à des temps différents de la bactériolyse :

Les premiers qui se manifestent au début de l'infection, sont les anticorps *opsonisants*, qui permettent aux phagocytes d'englober l'antigène, et les anticorps *agglutinants* qui immobilisent et agglutinent les éléments de l'antigène.

Les *opsonisants* s'observent au niveau des cellules, les *agglutinants* sont libres dans les tumeurs.

Puis interviennent les *anticorps sensibilisants*, qui permettront la bactériolyse. *Ce sont ceux-là que*

l'on met en évidence par la réaction de déviation de Bordet et Gengou.

Enfin la bactériolyse effectuée, c'est-à-dire l'infection théoriquement terminée, le sérum acquiert un pouvoir virulicide, nous pénétrons alors dans le domaine de l'immunité.

La réaction de Bordet et Gengou, à *quelque période de la maladie qu'elle apparaisse*, est une *réaction d'infection, réaction spécifique*, qui met en évidence *les anticorps sensibilisants* et qui semble être une des expressions biologiques de l'infection, comme la fièvre, les modifications sanguines et l'éruption en sont les expressions cliniques.

TROISIÈME PARTIE

LA SPÉCIFICITÉ DE LA VARICELLE

Nous ne reprendrons pas l'historique de la querelle qui a divisé les médecins à la fin du XVIII^e siècle et au XIX^e siècle, sur la question de savoir si la varicelle est une maladie spécifique, indépendante de la variole et de la vaccine.

Contrairement à l'opinion soutenue par l'Ecole de Vienne, et par les derniers partisans de la théorie uniciste en France, Talamon et Galzin, il est bien prouvé maintenant, par des observations cliniques scrupuleusement recueillies, que la varicelle est une maladie spécifique, indépendante de la variole et de la vaccine, et qui ne transmet que la varicelle. Sur ce point les inoculateurs comme d'Heilly et Thoinot, Steiner et Kling ont apporté des preuves qui semblent certaines.

Nous venons de montrer qu'il existe dans la varicelle une réaction de déviation du complément spécifique. Gastinel, dans sa thèse, avait prouvé la même chose pour la variole et la vaccine.

Nous pouvons donc apporter grâce aux réactions biologiques une preuve de plus en faveur de la spé-

cificité de la varicelle, vis-à-vis de la variole, de la vaccine et même d'autres maladies varioleuses à virus filtrant, comme la clavelée.

Ce sont ces points que nous allons successivement développer.

CHAPITRE PREMIER

Indépendance de la varicelle et de la variole

En ne nous en tenant qu'aux faits d'ordre biologique, nous avons observé que jamais le sérum des varicelleux ne déviait le complément en présence de l'antigène variole, et inversement le sérum des varioleux ne dévie pas le complément avec l'antigène varicelle.

1° *Le sérum des varicelleux est inactif pour l'antigène variole.* — Nous avons vu en effet plus haut que chez 10 malades atteints de varicelle, la réaction de déviation a été négative en présence de l'antigène variole, et cela du deuxième au trente-deuxième jour après la maladie (pages 29 à 31).

Le sérum des varicelleux ne contient donc pas d'anticorps spécifiques pour l'antigène variole, à un moment où d'ordinaire apparaissent, suivant Gastinel, les anticorps varioleux, c'est-à-dire vers le quinzième jour.

D'autre part, nos 7 malades, qui présentaient une réaction de déviation positive vis-à-vis de l'antigène varicelle, n'ont jamais dévié le complément au même instant en présence de l'antigène variole.

Dold en 1916 a trouvé des résultats analogues : jamais le sérum de ses 28 varicelleux n'a dévié le complément en présence de l'antigène variole, sauf 1 cas (obs. VIII) où la malade avait eu auparavant la variole.

2° *Le sérum des varioleux est inactif pour l'antigène varicelle.* — Nous rappelons l'observation de la page 34, concernant le jeune Aguad... atteint de variole discrète typique. Au début de la maladie le 17 mars 1914, la réaction de déviation est négative avec l'antigène varicelle et l'antigène variole. Le quinzième jour, 1^{er} avril 1914, la réaction est positive avec l'antigène variole et négative avec l'antigène varicelle.

Ces exemples suffisent pour nous montrer l'indépendance absolue de la variole et de la varicelle. Ils viennent à l'appui des observations cliniques, comme celles qu'ont faites Senator (1), et Zbôril (2) notamment.

1. Senator, *Ueber das Verhältniss der varicella zur variola* (Jahrb. d. Kinderheilk. Band VII. 1874, p. 444-452).

2. Zbôril, *Zwei varicellen Kranke Kinder, welche innerhalb der Incubationsdauer in der Pockenabtheilung Variola bekamen; in einem dritten Falle blieb die diagnose variola unentschieden* (Berichte d. k. k. Krankeraust Rudolph Stifung in Wien (1886), 1887, p. 378-380); *Zehn an Varicella erkrankte Kinder, bei denen die variola infection in der Pockenabtheilung stattgefunden hat* (Ibid., 1888, p. 354-358); *Nach varicella bekam ein Kind variola*, (ibid. 1889, p. 399).

CHAPITRE II

Indépendance de la varicelle et de la vaccine

Ceux qui croyaient à l'identité de la varicelle et de la variole, faisaient de la première une forme atténuée de la seconde, modifiée par la variolisation ou la vaccination.

Cette opinion tendait à décrier la méthode jennérienne, et à faire croire à son inefficacité, opinion dangereuse, qui pouvait favoriser les épidémies de variole.

Or Philibert Fontaneilles, à Montpellier, en 1818, Holst (cité par Gintrac) à Smaalehnen, en 1819, Barnes en 1826, à Carlisle, Rodet, puis Senator, citent des observations où des individus vaccinés antérieurement attrapent la varicelle, et affirment contre les unicistes l'indépendance de la vaccine et de la varicelle.

Nous-mêmes avons recueilli 10 observations analogues.

OBS. XIX. — B... François, âgé de dix-neuf ans, vacciné avec succès à l'âge de sept ans, entre le 17 janvier 1914 pour varicelle au pavillon Mourier de l'hôpital Claude-Bernard.

OBS. XX. -- B... Maurice, vingt-six ans, vacciné avec

succès à dix-huit et à vingt-trois ans, attrape la varicelle le 18 janvier 1914 et entre au même hôpital.

OBS. VI. — H... René, dix-huit ans, vacciné à douze ans avec succès, entre pour varicelle au pavillon Mourier le 27 janvier 1914.

OBS. XXI. — N... Henri, vingt-quatre ans, vacciné avec succès à vingt et un ans, entre au pavillon Mourier le 29 janvier 1914 pour varicelle.

OBS. XXII. — L... Robert, quatre ans, vacciné avec succès étant en nourrice, entre au pavillon Mourier pour varicelle le 31 janvier 1914.

OBS. VII. — P... Jean, trente ans, vacciné avec succès à vingt et un ans, entre pour varicelle au pavillon Mourier le 1^{er} mars 1914.

OBS. XXIII. — G... Marie, vingt-deux ans, vaccinée dans l'enfance avec succès, revaccinée sans succès à douze et seize ans, entre le 25 mars 1914 pour varicelle au pavillon Mourier.

OBS. XXIV. — G... Marcellin, dix-sept ans, vacciné avec succès dans l'enfance et à quinze ans attrape la varicelle le 7 avril 1914.

OBS. XXV. — P... Fernand, onze ans, vacciné dans l'enfance avec succès, présente une vaccine en pleine efflorescence, au moment où se déclare la varicelle le 8 avril 1914.

OBS. XXVI. — D..., quatorze ans et demi, vacciné avec succès dans l'enfance, et vacciné trois fois sans succès à l'âge de dix ans, attrape la varicelle le 10 avril 1914, alors qu'il était en traitement à l'hôpital des Enfants-Malades, salle Baffos, pour une fracture de jambe.

Les partisans de la théorie uniciste, s'il s'en trouve, pourraient objecter que la maladie a évolué sous forme de varicelle précisément parce que les malades avaient été vaccinés.

Comment expliquer alors que l'on observe la varicelle chez des gens non vaccinés ? Il faudrait peut-être faire intervenir le génie épidémique, ce que nous ne croyons pas.

Il est un fait, établi aujourd'hui : *la vaccine n'immunise pas contre la varicelle.*

Et inversement la varicelle n'empêche pas la vaccine d'évoluer. Il y a lieu de distinguer 2 cas :

1° Le cas des malades non vaccinés antérieurement atteints de varicelle, et qui sont ultérieurement vaccinés avec succès. Fontaneilles (1), Gérardin (2), Senator (3), Rodet (4), Douillaud (5), Castan (6) en ont rapporté des exemples.

Nous n'avons observé qu'un cas semblable.

OBS. II. — Tang..., âgé de neuf mois, est apporté le 19 décembre 1913 au pavillon Mourier avec une varicelle assez confluyente. Il n'est pas vacciné. Dans les premiers jours de janvier on le vaccine *avec succès*.

2° Le cas de malades, vaccinés autrefois, atteints de varicelle, et que l'on revaccine avec succès.

1. Fontaneilles, *Description de la varicelle à Millau* (1817), Montpellier 1818, 92 pages.

2. Gérardin, cité par Rodet.

3. Senator, *loc. cit.*

4. Rodet, *Annales de Dermatologie*, 1872-1873, p. 21.

5. Douillaud, *Union médicale*, 23 nov. 1872, p. 803.

6. Castan, *Montpellier médical*, 1878, t. XL, p. 26.

Trois observations viennent à l'appui de cette affirmation :

OBS. VII. — Pen..., déjà cité, trente ans, vacciné à vingt et un ans avec succès, contracte la varicelle le 1^{er} mars 1914. Il est revacciné le 8 mars 1914, avec succès.

OBS. XXVII. — Bez..., Charles, trente-sept ans, vacciné dans l'enfance, revacciné sans succès à vingt et un ans, est atteint de varicelle le 9 mars 1914. Il est revacciné avec succès le 17 mars de la même année.

OBS. XXVI. — Dag..., quatorze ans et demi, vacciné dans l'enfance avec succès, revacciné sans succès trois fois à l'âge de dix ans, est atteint de varicelle le 10 avril 1914, et le 24 avril il est vacciné avec succès.

Ces faits, que l'on pourrait multiplier montrent que la varicelle n'immunise pas contre la vaccine.

Pourtant, il y a des cas, où des malades atteints de varicelle ont été réfractaires à la vaccine :

OBS. VI. — Hur... René, dix-huit ans, vacciné avec succès à douze ans, tombe malade de varicelle le 27 janvier 1914. Il est revacciné sans succès le 9 février.

OBS. IV. — Jou... Paul, quinze ans, vacciné sans succès à dix ans, atteint de varicelle le 20 janvier 1914, est revacciné sans succès les 1^{er} et 4 février 1914.

OBS. III. — N..., trente-neuf ans, vaccinée avec succès à l'âge de deux ans, revaccinée sans succès à vingt-cinq ans, attrape la varicelle le 9 janvier 1914 ; elle est revaccinée sans succès le 25 janvier 1914.

Les unicistes invoqueraient ces faits pour prouver que la varicelle immunise contre la vaccine.

Il faut remarquer que tous ces malades ont été vaccinés autrefois, et ils se trouvent en état d'immunité vaccinale.

A l'appui de leur opinion les unicistes devraient rapporter des cas de gens *non vaccinés*, chez lesquels échouerait une vaccination faite postérieurement à une varicelle. Et encore pourrait-on leur objecter que ces sujets possèdent vis-à-vis de la vaccine une immunité naturelle, comme certaines observations en ont été publiées.

Jusqu'ici nous n'avons fait qu'apporter des observations nouvelles à celles qui ont été publiées déjà par les dualistes ; mais on peut, à l'aide des réactions biologiques, telles que la réaction de déviation du complément, et la recherche du pouvoir virulicide du sérum vis-à-vis de la vaccine, prouver d'une façon plus évidente, que la varicelle est indépendante de la vaccine.

A. — *Réaction de déviation du complément dans les rapports de la varicelle et de la vaccine.*

Etant donnée la spécificité de la réaction de Bordet et Gengou dans la varicelle, fait que nous avons démontré dans la première partie de ce mémoire, nous prouverons l'indépendance de la varicelle, vis-à-vis de la vaccine, si nous montrons : 1° que les

anticorps vaccinaux ne dévient pas le complément en présence de l'antigène varicelle ; 2° que les anticorps varicelleux sont inactifs vis-à-vis de l'antigène vaccine.

La cause de la difficulté que l'on éprouve à se procurer de l'antigène varicelle, nous avons laissé de côté la première partie de la proposition, pour ne retenir que la seconde.

La technique de la réaction est identique à celle que nous avons employée plus haut, l'antigène est représenté par de la pulpe vaccinale, les anticorps par du sérum de malades atteints de varicelle.

Les quatre malades suivants ont donné des *résultats négatifs*.

OBS. XXVIII. — B..., douze ans et demi, vacciné avec succès à dix ans, varicelle le 15 octobre 1913. Réaction avec *antigène vaccine* le 17 octobre, au deuxième jour de la maladie, *négative*.

OBS. XXIX. — C..., vingt ans, vacciné dans l'enfance, varicelle le 16 octobre 1913. Réaction avec *antigène vaccine* le 22 octobre, troisième jour de la maladie, *négative*.

OBS. XXX. — H... Lucien, quinze ans et demi, variole à l'âge de trois ans, varicelle le 24 octobre 1913. Réaction avec *antigène vaccine* le 28 octobre, quatrième jour, *négative*.

OBS. XXXI. — B... Charles, seize ans, vacciné à treize ans, varicelle le 24 octobre. Réaction le 28 octobre, quatrième jour, *négative*.

Dans tous ces cas les anticorps varicelleux ont été

recherchés à l'aide de l'antigène vaccine, du deuxième au huitième jour, délai durant lequel ils ont l'habitude de se manifester, comme nous l'avons vu, dans la varicelle.

Ces réactions ont été *négatives*.

D'autre part, tous ces malades, vaccinés autrefois, ne possédaient pas dans leur sérum d'anticorps vaccinaux.

Nous n'avons pas eu le loisir de rechercher la réaction de déviation du complément dans la vaccine pratiquée pendant la convalescence de la varicelle.

Cette réaction montre, si elle se produit, que la varicelle ne trouble en rien l'évolution de l'état humoral de la vaccine.

Deux observations recueillies par Gastinel, dans sa thèse, viennent à l'appui de cette idée.

Obs. VIII, p. 72. — Un enfant atteint de varicelle est vacciné le 8 janvier 1911. La lésion vaccinale est fort belle. La réaction de fixation est pratiquée le 14 janvier. Elle est *positive*. A ce moment, le pouvoir virulicide du sérum n'a pas encore apparu.

La réaction est refaite le 20 janvier, c'est-à-dire douze jours après la vaccination, elle est encore totalement positive. A cette date, un nouvel essai du pouvoir virulicide est pratiqué, et cette fois la substance antivirulente existe. On compte sur la zone dessinée sur le dos du lapin servant à l'expérience, 10 papules sur 32 centimètres carrés (lapin 55).

Pour une troisième fois, la réaction est refaite le 25 janvier 1911, pratiquée dans les mêmes conditions ; elle est cète

fois complètement négative. Une revaccination à cette date donne une lésion du type décrit par von Pirquet.

OBS. IX, page 73. — Sujet atteint de varicelle au début de l'éruption vaccinale. Réaction douteuse avec hémolyse incomplète.

Ces faits nous amènent à étudier les réactions *d'immunité vaccinale*, au cours de la varicelle, et postérieurement à elle, grâce à la recherche du pouvoir virulicide du sérum.

B. — *Pouvoir virulicide du sérum antivaccinal,
au cours de la varicelle*

Chez les malades, atteints de varicelle, nous pratiquions l'insertion vaccinale, pendant leur convalescence.

Les prélèvements de sang étaient faits avant la vaccination et huit à dix jours après, afin de rechercher le pouvoir virulicide du sérum vis-à-vis de la vaccine.

TECHNIQUE. — Elle était analogue à celle que Gastinel a employée.

On prend 1 centimètre cube d'une dilution de pulpe vaccinale fraîche, diluée au 1/100 dans l'eau physiologique à 7 0/00, que l'on met dans un tube à essai stérile. On ajoute à cette pulpe diluée 4 centimètres cubes de sérum du malade, et 5 centimètres cubes d'eau physiologique.

Le tout est porté à l'étuve à 37 degrés pendant une demi-heure.

Au bout de ce temps, sur le dos d'un lapin dont on a arraché les poils (un lapin russe est préférable, car il n'a pas de taches pigmentaires, et les pustules vaccinales apparaissent mieux). On scarifie la peau sur un carré de 6 cm. $\times$ 4 cm. environ, à l'aide d'une pipette contenant le mélange sérum-pulpe vaccinale, et dont on a cassé le bout d'une façon irrégulière. On épuise le contenu de la pipette en scarifiant la peau du lapin.

Un carré témoin est ménagé, sur lequel on scarifie un mélange formé de 1 centimètre cube de dilution de pulpe au 1/100 et de 9 centimètres cubes d'eau physiologique.

Au bout de huit jours, on lit les résultats. La case témoin présente en général des pustules vaccinales confluentes et incomputables; les autres cases ont un nombre plus ou moins grand de pustules, suivant que le sérum est plus ou moins virulicide.

Dans nos expériences, nous avons observé deux ordres de faits :

1° Chez des malades, atteints de varicelle, dont le sérum n'avait pas de pouvoir virulicide vis-à-vis de la vaccine, nous avons vu ce pouvoir apparaître, en même temps que les pustules vaccinales évoluaient.

Ainsi dans l'observation VIII (p. 72) de Gastinel, la vaccination, pratiquée le 8 janvier, évolue avec succès. Le pouvoir virulicide, nul le 14 janvier, se manifeste le 20.

OBS. XII. — B., quatre ans et demi, entre le 13 décembre 1913 au pavillon Mourier pour varicelle. A cette

date le pouvoir virulicide est faible : 25 pustules et 2 grands placards confluents.

L'enfant est vacciné le 15 décembre. La vaccine est positive.

29 décembre. — Le pouvoir virulicide est manifeste 25 pustules nettement séparées.

Bour..., quinze ans, entre le 15 janvier 1914 au pavillon Mourier, pour varicelle. Il a été vacciné dans l'enfance.

17 janvier. — Le pouvoir virulicide est nul : placards aussi confluents que le témoin.

25 janvier. — Mêmes résultats. A cette date le malade est vacciné avec succès.

8 février. — Le pouvoir virulicide est très net : 3 papules.

Par ces exemples, nous voyons que des malades atteints de varicelle, en état de *non-immunité vaccinale*, puisque la première recherche du pouvoir virulicide le montre nul, sont vaccinés avec succès, et leur sérum acquiert, *normalement*, dans les *délais normaux* un pouvoir virulicide net.

L'immunité vaccinale s'installe, sans être aucunement influencée par la varicelle.

2° Chez des malades atteints de varicelle, le sérum, au premier examen a un pouvoir virulicide très net, datant d'une vaccination relativement récente, et la revaccination consécutive à la varicelle est négative, le sérum conservant son pouvoir virulicide actif.

Obs. XI. — L... N., sept ans et demi, vacciné après sa naissance avec succès, revacciné sans succès à deux ans, entre le 9 décembre 1913 au pavillon Mourier, pour varicelle.

16 décembre. — La recherche du pouvoir virulicide est positive : 7 à 8 papules.

Il est vacciné le 22 décembre, *sans succès*.

29 décembre. — Le pouvoir virulicide se maintient : 23 papules séparées, alors que le témoin est confluent.

OBS. XX. — B... Maurice, vingt-six ans, vacciné avec succès à huit ans, revacciné à vingt-trois ans avec succès, entre au pavillon Mourier le 20 janvier 1914 pour varicelle.

28 janvier. — Le pouvoir virulicide est net : 5 papules.

Il est vacciné le 28 janvier *sans succès*.

8 février. — Le pouvoir virulicide se maintient : 10 papules

OBS. VI. — H..., dix-huit ans, vacciné avec succès à douze ans, entre le 27 janvier 1914 pour varicelle.

9 février. — Pouvoir virulicide positif.

Il est vacciné *sans succès* le 9 février.

22 février. — Le pouvoir virulicide est très net.

Par ces exemples, nous voyons qu'au moment où apparaît la varicelle, le malade est en état d'*immunité vaccinale*.

Celle-ci ne subit aucune modification au cours de l'infection varicellique, et la revaccination est négative.

Nous avons pourtant observé un cas quelque peu paradoxal.

OBS. II. — Tang..., âgé de neuf mois, *non vacciné*, contracte la varicelle le 19 décembre 1914, et on l'amène au pavillon Mourier.

20 décembre. — Le pouvoir virulicide du sérum est nul.

Sur le lapin, les pustules sont presque aussi confluentes que dans la case témoin.

Dans les premiers jours de janvier, on vaccine l'enfant *avec succès*.

18 janvier. — Alors qu'on s'attend à trouver un pouvoir virulicide *positif*, on le trouve à peu près nul. Et pourtant la vaccine a été positive.

Cette dissociation entre l'évolution positive de la vaccine et le pouvoir virulicide du sérum nul, est dû sans doute au fait que celui-ci a été recherché, la veille de la mort, l'enfant ayant succombé en effet à une broncho-pneumonie.

Des observations précédentes d'ordre clinique et d'ordre biologique, on peut tirer les conclusions suivantes :

La vaccine n'immunise pas contre la varicelle.

La varicelle n'empêche pas la vaccine et les revaccinations d'évoluer normalement.

Jamais le sang des varicelleux n'a dévié le complètement en présence de l'antigène vaccine.

Enfin la varicelle n'empêche pas les réactions d'infection et d'immunité de la vaccine de se produire, quand elles doivent se produire.

Il y a donc indépendance absolue entre la varicelle et la vaccine.

CHAPITRE III

Indépendance de la varicelle et de la clavelée

Parmi les « maladies varioleuses » il en est une qui s'attaque au mouton, qui est due, comme la variole, la vaccine et la varicelle, à un virus filtrant, et qui se traduit cliniquement par une éruption de pustules : c'est la clavelée.

Indépendamment du fait que les A. Allemands ont appelé la varicelle « Shefhblättern » ou « pustules de brebis », nous nous sommes demandé non pas si la varicelle et la clavelée sont une même maladie, car l'on ne connaît qu'un cas de transmission du claveau à l'homme (1), mais si varicelle et clavelée n'avaient pas une parenté analogue à celle qui à la fois unit et sépare la variole et la vaccine.

Nous savons que la clavelée est différente de la vaccine et par conséquent de la variole.

Le fait suivant vient encore confirmer cette opinion.

Un mouton (n° 2), non-algérien est clavelisé avec succès le 17 décembre 1914 avec du claveau de l'Institut Pasteur d'Alger. Il est reclavelisé sans succès le 13 janvier.

1. Monteils de Florac (Lozère) a observé au pont de Montvert un cas de clavelée transmise à l'homme, sous la forme de variole pourprée, confluyente et mortelle.

Et cette fois on le vaccine avec de la pulpe vaccinale fraîche.

Le pouvoir virulicide du sérum est nul à cette date.

La vaccine est positive.

18 février le pouvoir virulicide est net.

Il était important d'être fixé sur ce point, car dans l'expérience suivante nous utilisons un sérum humain, provenant d'un malade *vacciné antérieurement*, et il fallait s'assurer auparavant que la vaccine était indépendante de la clavelée.

Ceci, une fois établi, voyons comment la varicelle est une maladie différente de la clavelée.

18 avril 1914. — Nous prenons le sérum d'une malade guérie de varicelle, au douzième jour de la maladie, c'est-à-dire supposée immunisée. Dans un tube nous mélangeons 5 centimètres cubes de sérum et 1 centimètre cube de claveau de l'Institut Pasteur d'Alger (datant du 23 mars 1914). Le tout est mis à 22 degrés à l'abri de l'air et de la lumière pendant quarante-huit heures, afin de ne pas modifier la virulence très fragile du claveau.

20 avril 1914. — Nous inoculons sous la peau d'un mouton neuf (n° 3) non algérien (1), tout le mélange derrière l'épaule gauche.

25 avril 1914. — Se déclare et évolue un claveau localisé, caractérisé par un gros œdème de 10 centimètres de diamètre, avec fièvre 41°8, inappétance et abattement.

Le 29 avril tout rentre dans l'ordre.

1. Car les moutons algériens sont clavelisés avant d'être importés en France.

Nous voyons déjà que le sérum du varicelleux n'a en rien influencé le claveau, que celui-ci avait conservé toute son activité.

Pournous en rendre compte, le 20 mai 1914, nous réinoculons au même mouton 1 centimètre cube de claveau frais, dilué dans 5 centimètres cubes d'eau salée à 70/100. L'animal ne réagit ni localement, ni au point de vue général, alors qu'un mouton-témoin inoculé le même jour avec une dose égale de même claveau a réagi fortement. Notre mouton était donc bien immunisé par la première injection de claveau, lequel n'avait été influencé en rien par le sérum de varicelleux.

On pourra nous objecter que celui-ci ne contenait aucun anticorps capable d'agir éventuellement sur le claveau : Il est vraisemblable que le malade était immunisé contre la varicelle. Des recherches ultérieures sur la varicelle permettront sans doute de vérifier ces faits.

En tous cas, il ressort de notre expérience que *la varicelle est indépendante de la clavelée*.

De tout cet exposé nous voyons donc, que la varicelle est une maladie spécifique, indépendante de la variole, de la vaccine et de la clavelée.

Cette assertion est fondée non seulement sur des observations d'ordre clinique, mais sur des faits d'ordre biologique. C'est là le point nouveau que nous avons apporté dans la question, qui avait été déjà tranchée en faveur des dualistes.

CONCLUSIONS

1° Il existe dans la varicelle une réaction de déviation du complément de Bordet et Gengou.

2° Cette réaction se produit, en prenant comme antigène les croûtes de varicelle. Elle est spécifique, car elle demeure négative, si l'on substitue à l'antigène varicelle un autre antigène, et au sérum des varicelleux le sérum d'autres malades.

3° Cette réaction spécifique apparaît au début de la maladie, du premier au sixième jour, parfois plus tardivement. Elle est contemporaine de la fièvre, des modifications sanguinès et de l'éruption.

4° C'est une réaction d'infection, expression biologique de l'infection varicellique, qui précède l'apparition de l'immunité. Quelle que soit l'époque à laquelle elle apparaît dans l'évolution de la maladie, elle met en évidence l'existence d'anticorps sensibilisants pour l'antigène, et qui interviennent dans le phénomène de la bactériolyse, précédant l'immunité.

5° Elle met en évidence, par l'usage que l'on fait des croûtes, prises pour antigène, l'action virulifère de celles-ci, et le rôle qu'elles peuvent jouer dans l'épidémiologie et la contagion de la maladie.

6° La spécificité de la réaction permet de montrer l'indépendance absolue de la varicelle et de la variole :

Le sérum des varicelleux ne dévie pas le complément, en présence de l'antigène variole ; et inversement le sérum des varioleux ne dévie pas le complément en présence de l'antigène varicelle.

7° La varicelle est différente de la vaccine :

La varicelle n'empêche pas la vaccine d'évoluer et inversement.

Le sérum des varicelleux ne dévie pas le complément en présence de l'antigène vaccine, et inversement.

La varicelle n'empêche pas les réactions humorales de la vaccine de se produire, fait que l'on met en évidence par la recherche du pouvoir virulicide du sérum.

8° La varicelle est différente de la clavelée. Le sérum des varicelleux est inactif vis-à-vis du claveau, et ne l'empêche pas de claveliser le mouton.

9° Dans le groupe des « maladies varioleuses » la varicelle est une maladie spécifique et bien individualisée.

Vu : le Président de la thèse

CHAUFFARD

Vu le Doyen,

ROGER

Vu et permis d'imprimer

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

L. POINCARÉ

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	7

PREMIÈRE PARTIE

RÉACTION DE DÉVIATION

CHAPITRE PREMIER. — Principe de la réaction de déviation du complément.....	11
CHAPITRE II. — Technique de la réaction de déviation dans la varicelle.....	16
CHAPITRE III. — Résultats.....	22
CHAPITRE IV. — Réactions de contrôle.....	28

DEUXIÈME PARTIE

RÉACTIONS D'INFECTION

CHAPITRE PREMIER. — Délais d'apparition de la réaction dans la varicelle.....	39
CHAPITRE II. — La réaction de déviation et la fièvre..	42
CHAPITRE III. — La réaction de déviation et les modifications sanguines.....	48
CHAPITRE IV. — La réaction de déviation et l'éruption.....	55

TROISIÈME PARTIE

SPÉCIFICITÉ DE LA VARICELLE

CHAPITRE PREMIER. — Varicelle et variole.....	69
CHAPITRE II. — Varicelle et vaccine.....	71
CHAPITRE III. — Varicelle et clavelée.....	83
CONCLUSIONS.....	86

